



Universidade de Lisboa
Faculdade de Medicina de Lisboa



Clínica Universitária de Pneumologia

Diretora: Prof^ª. Doutora Paula Pinto

Trabalho Final de Mestrado

Medicina de Precisão: Mudança de Paradigma
no Âmbito das Doenças Pulmonares

Miguel Machado Lopes

Nº 12837

Orientadora: Dr.^a Pilar Azevedo

Mestrado Integrado em Medicina

Ano Letivo 2015-2016

Índice

<u>Errata</u>	3
<u>Resumo</u>	4
<u>Introdução</u>	5
<u>Paradigmas da Medicina de Precisão na Pneumologia</u>	8
<u>Fibrose Quística</u>	8
<i>Medicina de Precisão na Fibrose Quística</i>	11
<u>Asma</u>	15
<i>Medicina de Precisão na Asma</i>	16
<u>Discussão</u>	19
<u>Conclusão</u>	21
<u>Agradecimentos</u>	23
<u>Referências Bibliográficas</u>	24

Errata

Página	Onde se lê...	Leia-se...
5	As abordagens terapêuticas das doenças pulmonares...	As abordagens terapêuticas atuais...
12	... bem como uma diminuição do IMC...	... bem como um aumento do IMC ...

Resumo

A medicina de precisão apresenta o potencial de revolucionar os cuidados de saúde, procurando assegurar a otimização do tratamento das doenças, ou seja, administrar o fármaco certo ao doente certo, na dose e no tempo corretos. Esta está mais desenvolvida no ramo da oncologia, mas começam a surgir cada vez mais perspectivas da sua aplicação a outras doenças, por exemplo às doenças pulmonares, como a fibrose quística e a asma. Estas são duas doenças com um forte componente genético, permitindo o seu estudo e o desenvolvimento de novas abordagens terapêuticas individualizadas. A fibrose quística, uma doença multissistémica que afeta vários órgãos e sistemas, é uma doença monogénica que leva a defeitos específicos na CFTR, tendo já levado ao desenvolvimento de novos fármacos dirigidos a alguns desses defeitos, como o ivacaftor e o lumacaftor, revolucionando a abordagem e o tratamento desta doença, até então mais focado no alívio sintomático. A asma, cada vez mais aceite como uma doença genética complexa, é uma doença inflamatória que apresenta uma grande variabilidade na suscetibilidade e progressão da doença, bem como na resposta aos tratamentos já existentes; assim, apesar da busca por novos fármacos dirigidos às alterações específicas envolvidas na sua patogénese ter sido até agora desanimadora, têm sido feitos avanços ao nível da farmacogenética, especificamente na influência da genética na resposta aos fármacos atualmente utilizados no tratamento da asma, permitindo a otimização do tratamento da doença. A medicina de precisão tem, então, capacidade de mudar drasticamente a forma como se diagnostica, trata e previne as doenças.

Abstract

Precision medicine has the potential to revolutionize health care, seeking to ensure the optimization of the disease treatment, i.e., prescribing the right drug to the right patient in the right dose and at the time. Although precision medicine is more developed in the field of oncology, perspectives increasingly begin to appear of its application to other diseases, including lung diseases, such as cystic fibrosis and asthma. These are two diseases with a strong genetic component, allowing the study and development of new individualized therapeutic approaches. Cystic fibrosis, a multisystem disease that affects multiple organs and systems, is a monogenic disease that leads to specific defects in CFTR, and has already led to the development of new drugs targeting some of these defects, such as ivacaftor and lumacaftor, revolutionizing the approach and the treatment of this disorder, until then more focused on symptomatic relief. Asthma, increasingly accepted as a complex genetic disease, is an inflammatory disorder that presents a great variability in susceptibility and progression of the disease, and in the response to existing treatments; thus, although the search for new drugs targeted to specific variations involved in its pathogenesis has so far been disappointing, there have been several advances in the pharmacogenetics of asthma, specifically the influence of genetics in response to medications currently used to treat the disease, allowing optimization of its treatment. Precision medicine has the ability to drastically change the way we diagnose, treat and prevent diseases.

Introdução

Desde há muitos anos que os médicos têm observado e relatado que as manifestações clínicas de uma doença e a sua resposta à terapêutica podem variar de acordo com múltiplos fatores, como o género, a idade, a etnia, o estilo de vida do doente e o tipo de fármaco que é instituído a este. Hipócrates, há mais de 2.000 anos, já anunciava que os doentes respondiam de forma muito diferente, entre si, a diversas medicações. No entanto, só há poucos anos se ouviu falar pela primeira vez em terapêuticas dirigidas¹.

É nesta altura que aparece, pela primeira vez, a noção de Medicina de Precisão, ou Medicina Personalizada, que procura encontrar intervenções terapêuticas adaptadas ao doente, para assegurar a otimização do tratamento da doença². Isto é, pretende administrar o fármaco certo ao doente certo, na dose correta e no tempo exato, ao mesmo tempo que permite diminuir e/ou prevenir alguns dos seus efeitos adversos e maximizar a sua eficácia terapêutica. É uma abordagem recente no tratamento e prevenção de doenças que tem em consideração a variabilidade genética, ambiental e de estilo de vida de cada indivíduo, baseando-se nas características individuais de cada um (como a idade, índice de massa corporal [IMC], raça, ambiente) com a incorporação de biomarcadores preditivos, incluindo perfis genéticos, *scores* que combinam diversas variantes genéticas associadas a um maior risco de desenvolver a doença^{3,4}. A Medicina de Precisão tem, então, a capacidade de classificar indivíduos em subpopulações que diferem na sua suscetibilidade à doença, na biopatologia ou na resposta a tratamentos específicos⁵.

A conclusão do *Human Genome Project* foi um importante marco no conhecimento médico, fornecendo a informação necessária para entender as características únicas de cada indivíduo. A consequência lógica seria, então, aplicar este conhecimento e transformá-lo tanto em testes diagnósticos, como em tratamentos específicos e dirigidos a cada indivíduo com base na sua informação genética. Assim sendo, através destes testes, é possível determinar qual o melhor tratamento para cada doente em particular, combinando a informação recolhida com o historial clínico de cada indivíduo, sendo possível desenvolver tratamentos dirigidos, mas também planos de prevenção da doença⁶.

As abordagens terapêuticas das doenças pulmonares têm-se baseado em que, geralmente, todos os doentes com uma mesma patologia tendem a receber o mesmo tipo

de tratamento. Isto pressupõe que a fisiopatologia subjacente à doença seja semelhante em todos os doentes e que todos apresentem a mesma resposta ao tratamento. No entanto, hoje em dia sabe-se que esta afirmação é errada e, por essa razão, a procura de tratamentos personalizados tem-se intensificado⁷. Estes são bem reconhecidos no ramo da oncologia, onde as moléculas responsáveis pelo crescimento e disseminação do tumor se tornam num alvo terapêutico específico para que se possa travar o processo maligno ou prevenir o desenvolvimento da neoplasia⁸.

A medicina de precisão no âmbito da pneumologia atua, em grande parte, também na área da oncologia, onde o conhecimento de mutações relacionadas com o aparecimento e crescimento da neoplasia tem sido usado na investigação e desenvolvimento de novas formas de quimioterapia. O crizotinib, inibidor de cinases, foi especificamente desenvolvido para tratar doentes com cancro do pulmão de não-pequenas células que têm uma alteração cromossómica ativadora do gene da ALK (*anaplastic lymphoma kinase*). Portanto, estender a medicina de precisão a outras doenças pulmonares apresenta perspectivas animadoras, já tendo mesmo levado a novas abordagens na fenotipagem em áreas como a fibrose quística, a asma ou a DPOC. Para isso, têm sido usados marcadores serológicos, fenótipos clínicos, genótipos somáticos e comorbilidades⁷. A Pneumologia está na vanguarda da medicina de precisão, razão pela qual este trabalho vai incidir em duas doenças respiratórias crónicas que poderão beneficiar desta nova abordagem médica: a fibrose quística e a asma.

A fibrose quística está muito bem posicionada para beneficiar do uso da medicina de precisão. Por um lado, é uma doença provocada por mutações num único gene, sendo que a fisiopatologia desta doença se encontra atualmente muito bem caracterizada e os alvos terapêuticos estão muito bem estabelecidos. Por outro lado, o diagnóstico desta patologia requer testes genéticos para a identificação do tipo de doença, para que o defeito genético específico seja determinado em cada caso⁶.

A medicina de precisão na asma, por seu lado, tem como principais objetivos assegurar um diagnóstico mais correto da doença e melhor prever a resposta ao tratamento farmacológico por parte do indivíduo e, assim, dirigir melhor a terapêutica². Esta é uma complexa doença multifatorial que, na sua fisiopatologia, envolve a interação de múltiplos genes entre si, mas também a interação com uma abundância de fatores ambientais, como alérgenos, patógenos e a poluição do ar. Representa, por isso, um importante desafio para a investigação de novos medicamentos que atuem em alterações genómicas¹. Aqui entra a farmacogenética que consiste na investigação do

efeito da variabilidade genética na resposta terapêutica e do risco de efeitos adversos graves⁹, usando variações no código genético de um indivíduo para determinar a sua probabilidade de resposta a um tratamento². Para além disso, tem ainda o potencial de levar à descoberta de novas terapêuticas⁹.

Paradigmas da Medicina de Precisão na Pneumologia

Fibrose Quística

A Fibrose Quística é uma doença hereditária, sendo a doença genética mais comum e mais letal entre os caucasianos. Ocorre aproximadamente em 1 em cada 2.500-6.000 recém-nascidos, dependendo da sua etnia e região de origem⁶. É a doença autossômica recessiva limitadora de vida mais comum e é particularmente prevalente em países do norte da Europa, embora exista em todo o mundo⁸.

Esta é uma doença multissistêmica, afetando os sistemas respiratório, gastrointestinal e reprodutivo. No entanto, a grande morbidade e mortalidade está associada à doença pulmonar. Esta é caracterizada por inflamação neutrofílica crônica, retenção de secreções mucóides muito espessas, que obstruem as vias respiratórias, e infecções endobrônquicas persistentes a agentes específicos, como a *Pseudomonas*, que no seu conjunto levam a uma diminuição da função respiratória do doente. Outras manifestações clínicas desta doença incluem má absorção devida a insuficiência do pâncreas exócrino, diabetes *mellitus*, aumento dos eletrólitos no suor, doença hepática e infertilidade masculina^{1,6,8,10}.

A fibrose quística é causada por mutações no gene que codifica a proteína CFTR (*Cystic Fibrosis Transmembrane conductance Regulator*), também conhecido pelo gene da fibrose quística, que é um canal epitelial aniônico essencial e que regula vários outros canais e transportadores, controlando a homeostase iônica e conteúdo em água de superfícies epiteliais^{1,10}. Esta proteína é expressa em células epiteliais das vias respiratórias, do pâncreas, das vias biliares, das glândulas sudoríparas e do sistema genito-urinário. Uma modificação na função desta proteína leva a uma alteração da sua função como transportador iônico, conduzindo consequentemente à produção de secreções espessas e viscosas que obstruem os ductos dos órgãos-alvo, pelo que acaba por apresentar efeitos multissistêmicos que determinam o largo espectro de manifestações clínicas da doença⁶.

Após a descoberta do seu gene, a CFTR foi identificada como membro da família de transportadores ATPase e de canais de cloro¹¹. Foram descobertas mais de 1900 mutações desta proteína que são presumivelmente causadoras de doença, pelo que estas mutações foram agrupadas em 6 diferentes classes funcionais¹⁰ (Fig.1 e Tabela 1):

- As mutações de Classe I são geralmente sem sentido, que perturbam a síntese de CFTR, levando a que muito pouca ou mesmo nenhuma proteína seja produzida;
- As mutações de Classe II são associadas a defeitos na estrutura proteica da CFTR que provocam a degradação prematura da proteína nos proteossomas, levando a uma redução do seu transporte até à superfície celular e, conseqüentemente, a uma diminuição significativa da sua função;
- As mutações de Classe III são caracterizadas pela presença de quantidades suficientes de CFTR na superfície celular, mas que, devido a um defeito no canal iônico, não permite que a proteína exerça o seu papel como canal de cloro;
- As mutações de Classe IV levam a uma redução da condutibilidade do canal de cloro, embora com quantidades normais de CFTR na membrana celular, estando geralmente associadas a uma diminuição da função da CFTR como canal iônico;
- As mutações de Classe V devem-se a defeitos na degradação proteica, que implicam menores quantidades de CFTR funcional na superfície celular, podendo esta ser tanto normal como anormal;
- Finalmente, as mutações de Classe VI levam a um estado instável da CFTR que, sendo assim, é rapidamente reciclada, conduzindo mais uma vez a quantidades insuficientes de proteína funcional ao nível da membrana celular¹².

Classe de Mutação	Defeito	Consequência Funcional	Exemplo	Estratégia Terapêutica
I	Síntese proteica	Expressão proteica reduzida	Gly542X	Ataluren
II	Estrutura proteica	Redução do transporte para a superfície celular	F508del	Corretor + potenciador (lumacaftor/VX661+ivacaftor)
III	Canal iônico	Redução da abertura do canal	Gly551Asp	Potenciador (ivacaftor)
IV	Condutibilidade canal iônico	Restrição do movimento de Cl ⁻ através do canal defeituoso	Arg117His	Potenciador (ivacaftor)
V	Degradação proteica	Níveis reduzidos de CFTR	3849+10kb C→T	Ainda sem dados
VI	Proteína instável	CFTR funcional mas instável na superfície celular	120del23	Ainda sem dados

Tabela 1 Resumo das diferentes classes de mutações na CFTR⁸

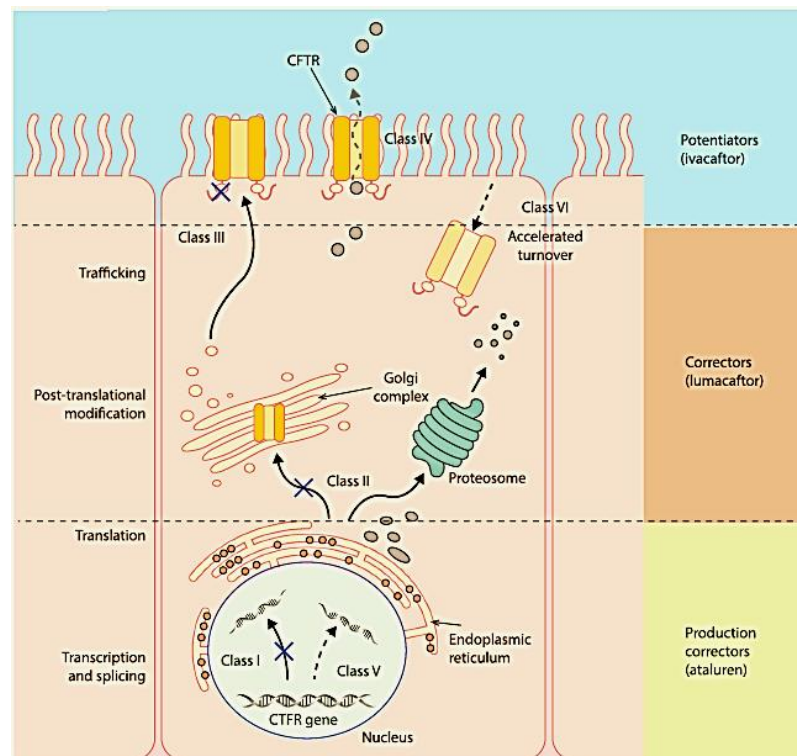


Fig.1 As diferentes classes de mutações e os diferentes mecanismos de ação dos potenciadores (ivacaftor), corretores (lumacaftor) e corretores de produção (ataluren) da CFTR. As mutações de classe I, II, V e VI resultam na ausência ou quantidade reduzida de proteína na membrana celular, enquanto as mutações de classe III e IV influenciam a função da CFTR na superfície celular. Os potenciadores melhoram a função dos canais CFTR presentes na membrana da célula. Já os corretores melhoram a estrutura e transporte da proteína até à superfície. O ataluren consegue seletivamente “saltar” codões *stop* prematuros no mRNA, continuando a ler os normais e levando a maior produção de CFTR.⁸

O sistema de classes das mutações da CFTR permitiu categorizar as inúmeras mutações da CFTR em grupos com manifestações semelhantes, bem como definir estratégias para restaurar a função da proteína com base em defeitos específicos provocados pela mutação. Contudo, foi também perceptível que o comportamento de certas mutações não é restrito a uma única classe, apresentando características de mais do que uma classe de mutações. Um exemplo disso é a mutação F508del, que ocorre em aproximadamente 85% dos doentes com fibrose quística em pelo menos um alelo, estando associada a doença grave. A proteína resultante desta mutação mostra defeitos no transporte da CFTR para a superfície celular, para além de ver reduzido o tempo de abertura do canal e da semivida da CFTR na membrana, pertencendo assim simultaneamente às classes II e III^{10,11}.

Medicina de Precisão na Fibrose Quística

O desenvolvimento e implementação de diversos tratamentos para a fibrose quística, bem como a criação de centros especializados, levaram a uma grande melhoria da qualidade e esperança média de vida dos doentes com esta patologia⁸. No entanto, estes são dirigidos aos efeitos decorrentes da disfunção provocada pela doença em si, limitando-se a controlar os efeitos deletérios da CFTR defeituosa e a melhorar sintomas, em vez de combaterem o defeito subjacente¹⁰.

O desenvolvimento de novas terapias dirigidas a mutações específicas na primeira década do século XXI tem o potencial de alterar a história natural da fibrose quística e entrou agora no ramo da medicina de precisão¹².

Terapia Genética

A terapia genética eficaz é conceptualmente muito atrativa no caso específico da fibrose quística, uma vez que permitiria tratar todos os doentes com esta patologia, independentemente da mutação subjacente. No entanto, após os primeiros testes, tornou-se claro que é muito difícil introduzir material genético exógeno nas células do epitélio respiratório. As barreiras fisiológicas, como a camada de muco, não são facilmente ultrapassadas e os vetores virais já testados apresentam diversas desvantagens, tais como incapacidade de exercer a sua função pelo aparecimento de anticorpos que os neutralizam ou incapacidade de transportar genes tão grandes como o da CFTR¹³.

Terapêutica de Correção Proteica

Corrigir a via biológica de síntese da CFTR poderá ser mais exequível e acessível do que as terapêuticas genéticas. As terapêuticas dirigidas à correção do defeito proteico apresentam, teoricamente, o potencial de corrigir praticamente qualquer anomalia estrutural ou funcional da proteína, mas o verdadeiro desafio será aplicá-las corretamente na prática clínica¹³.

Ataluren

Em 10% dos doentes com fibrose quística, uma mutação *nonsense* (Classe I) leva à interrupção prematura da tradução do gene da CFTR. O ataluren tem a capacidade de se ligar ao ribossoma e de, seletivamente, “saltar” codões *stop* prematuros, continuando a ler os normais. Este fármaco foi já aprovado para a distrofia

muscular de Duchenne. Contudo, num estudo de fase 3 para doentes com fibrose quística, não demonstrou eficácia, por não provocar qualquer melhoria do FEV1¹³.

Potenciadores da CFTR – Ivacaftor

Uma vez na superfície celular, a função da CFTR como canal iónico poderá ser ampliada por potenciadores que aumentam o tempo provável de abertura do canal. A descoberta do potenciador ivacaftor, que é uma pequena molécula que atua desta forma, foi um grande marco na investigação de fármacos moduladores da função da proteína CFTR na fibrose quística. Em testes *in vitro*, este fármaco demonstrou um aumento significativo no transporte de cloro, bem como um aumento do conteúdo em água do líquido de revestimento epitelial da mucosa brônquica e uma facilitação do batimento ciliar.

Foram realizados dois estudos randomizados e controlados de fase 3 com o objetivo de avaliar a eficácia do ivacaftor em doentes com a mutação Gly551Asp. O estudo STRIVE foi levado a cabo em doentes com idade superior a 12 anos, enquanto o ENVISION se focou em doentes mais novos, dos 6 aos 11 anos. Em ambos os estudos, o *outcome* primário era o FEV1 às 24 semanas. Como *outcomes* secundários, foram avaliados o FEV1 às 48 semanas, o peso, os níveis de cloro no suor, a sintomatologia (através do Questionário da Fibrose Quística revisto [CFQ-R]) e o perfil de segurança do fármaco. Verificou-se nestes estudos que, em doentes com mutações de classe III, o ivacaftor permitiu um aumento de 10% no FEV1, reduziu o número de exacerbações pulmonares, melhorou o IMC dos doentes e a sua qualidade de vida, para além de ser bem tolerado e de reduzir a concentração de cloro no suor numa média de 50mmol/L. Este benefício é transversal tendo em conta tanto a idade do doente como a gravidade da doença. Foi também provado que a sua administração a longo prazo é segura e os seus efeitos benéficos começam agora a ser documentados, como por exemplo a redução do número de infeções por *Pseudomonas aeruginosa*, o aumento da tolerância à glicose ou o ganho de peso.

Existe evidência, através de testes *in vitro*, de que o ivacaftor também potencia a função da CFTR em outras mutações de classe III. O estudo KONNECTION, randomizado e controlado em doentes acima dos 6 anos com mutações não-Gly551Arg mostrou da mesma forma um aumento do FEV1 estatisticamente significativo de 10%, bem como uma diminuição do IMC e dos níveis de cloro no suor e uma melhoria na qualidade de vida dos doentes. Estes resultados foram transversais aos diferentes

subgrupos (que incluíam as diversas mutações), exceto na mutação Gly970Arg, onde houve uma menor diminuição nos níveis de cloro no suor. O fármaco foi bem tolerado, com uma incidência de efeitos adversos sobreponível ao grupo placebo.

Para ser testado em doentes portadores da mutação Arg117His, que pertence simultaneamente às classes III e IV, sendo responsável por 2% dos defeitos genéticos nas populações do norte da Europa, levou-se a cabo o estudo randomizado e controlado KONDUCT, em doentes acima dos 6 anos durante 24 semanas a quem se administrou ivacaftor. Os resultados deste estudo sugerem um potencial benefício do fármaco em doentes portadores desta mutação e com doença pulmonar avançada.

Foi ainda realizado um estudo de fase 2 que concluiu que este potenciador da CFTR, em monoterapia, não se apresenta como uma estratégia terapêutica eficaz em doentes homozigóticos para a mutação F508del. Estes resultados não são surpreendentes, uma vez que a proteína resultante desta mutação é muito pouco, ou mesmo nada, expressa à superfície das células epiteliais^{8,13}.

Corretores da CFTR - Lumacaftor

Muitas mutações da CFTR, incluindo a mais frequente (F508del), levam à produção de uma proteína mutada com defeitos na sua estrutura, que impedem o seu transporte até à superfície celular, já que estas proteínas estruturalmente anormais são reconhecidas pelo sistema de controlo da célula que faz com que sejam degradadas nos proteossomas antes de atingirem a superfície celular. Os corretores da CFTR, como o lumacaftor, visam reparar a estrutura e, consequentemente, o transporte da proteína para que alguma da CFTR mutada chegue à superfície da célula e exerça a sua função.

Num estudo randomizado e controlado com placebo durante 28 semanas em monoterapia com lumacaftor registou-se apenas uma discreta melhoria nos níveis de cloro no suor, embora estatisticamente significativa, não havendo melhoria quer na função pulmonar quer na qualidade de vida e sintomatologia dos doentes, apesar de o fármaco ser bem tolerado. O resultado deste estudo não foi surpreendente, visto que a proteína com a mutação F508del tem, para além do defeito estrutural que impede o seu transporte até à superfície, um defeito funcional que compromete a normal abertura do canal iónico^{8,13}.

Combinações de Fármacos

A biologia associada ao defeito provocado pela mutação na CFTR mais frequente (F508del) é particularmente complexa, levando a defeitos de classe II e III, concomitantemente. Para além disso, cerca de metade dos doentes têm duas mutações diferentes que, frequentemente, pertencem a diferentes classes. Tendo isto em conta, a proteína poderá ter que ser corrigida em diversas fases do processo.

Conceptualmente, a combinação de lumacaftor, para corrigir o processamento intracelular da CFTR, com ivacaftor, para potenciar a ação da proteína assim que esta atinge a superfície celular, é bastante atrativa para os doentes com fibrose quística associada à mutação F508del.

Assim, foi realizado um estudo randomizado e controlado de fase 2 com várias doses de lumacaftor em combinação com ivacaftor em doentes adultos portadores da mutação F508del. Este estudo apresentou como resultados uma discreta redução dos níveis de cloro no suor, embora estatisticamente significativa. Para além disso, foi verificado um aumento do FEV1 de apenas 6% no grupo de doentes com a dose mais alta de lumacaftor.

Os resultados deste estudo levaram então à realização de outros dois estudos randomizados e controlados de fase 3 em doentes homozigóticos para a F508del com idade superior a 12 anos (TRAFFIC e TRANSPORT), nos quais se verificou um aumento estatisticamente significativo, mas discreto, do FEV1 de 3% e 4%, respetivamente; uma diminuição da taxa de exacerbações pulmonares de cerca de 30%; e um aumento do IMC de 1%. Houve também uma melhoria significativa dos sintomas (através do CFQ-R). O perfil de segurança foi semelhante ao obtido no subgrupo do placebo.

É importante notar que, em testes *in vitro*, foi sugerido que o tratamento a longo prazo com o ivacaftor pode desestabilizar, na membrana celular, a CFTR resultante da mutação F508del que é corrigida pelo lumacaftor, o que pode explicar em parte os resultados modestos apresentados nos estudos TRAFFIC e TRANSPORT.

O VX661 é outro fármaco corretor da CFTR administrado oralmente que, *in vitro*, mostrou melhorar o processamento e o transporte da proteína para a superfície celular e que tem um efeito aditivo quando administrado em associação com o ivacaftor no transporte de cloro, quando comparado com o ivacaftor sozinho nas mutações F508del e Gly551Asp.

Os resultados preliminares de um estudo complexo de fase 2 que pretende estudar a segurança e tolerância do VX661 em monoterapia e em combinação com o ivacaftor em doentes homozigóticos para a mutação F508del sugerem um aumento dose-dependente do FEV1 (de 5%) no grupo de tratamento comparado com o grupo placebo, sendo este estatisticamente significativo. No grupo heterozigótico F508del/Gly551Asp houve uma redução do nível de cloro no suor não estatisticamente significativa, mas houve um aumento do FEV1 em 5%, sendo este estatisticamente significativo^{8,13}.

Asma

A asma é uma doença inflamatória crónica que afeta mais de 300 milhões de pessoas em todo o mundo, de todas as raças e grupos étnicos e tanto pode aparecer em idade pediátrica como na idade adulta. É uma doença de elevada prevalência, o que, em termos de morbilidade, mortalidade e custos para os serviços de saúde, tem um grande impacto. A asma caracteriza-se por uma obstrução reversível das vias aéreas provocada por uma combinação de hiper-reatividade do músculo liso e inflamação das vias aéreas, levando a sintomas como tosse, pieira ou sibilância e dispneia. Contudo, sabe-se que esta é uma doença heterogénea no que diz respeito aos fenótipos clínicos e inflamatórios presentes^{9,14}.

É cada vez mais aceite que a asma não é uma doença única, mas sim uma síndrome com diversas patologias sobrepostas e diversos fenótipos, levando a uma grande heterogeneidade nas manifestações clínicas, na progressão da doença e na resposta à terapêutica². De facto, embora a doença tenha uma fisiopatologia complexa com um grau significativo de heterogeneidade e potenciais fenótipos, começa atualmente a perceber-se que existem fatores genéticos, ou hereditários, que estão implicados nas diferenças observadas na resposta à terapêutica e que a patogénese está dependente do fenótipo¹⁴.

Passou, então, a definir-se a asma como uma doença genética complexa, que envolve a interação de múltiplos genes entre si e entre estes genes e fatores ambientais, como a infeção, a exposição a alérgenos, a poluição e o tabaco⁹. A suscetibilidade e a gravidade desta patologia resultam de uma interação de perfis genéticos e genómicos com exposições ambientais em diferentes momentos da vida do doente. Genes associados à suscetibilidade à doença interagem com fatores de risco ambientais, causando inicialmente asma moderada ou intermitente. Mais tarde, diferentes genes,

associados a outras exposições ambientais ou fatores epigenéticos, conduzem à progressão da doença. Assim, os perfis genéticos que determinam a heterogeneidade, a progressão e a gravidade da doença são diferentes daqueles que conferem uma maior suscetibilidade à mesma. Definir variantes genéticas que condicionam a gravidade da doença vai permitir delinear perfis genéticos que permitam definir melhor os indivíduos em risco de doença grave ou progressiva. Uma abordagem dirigida a etapas fisiopatológicas da asma permitirá a descoberta de fármacos mais dirigidos, com o objetivo de modificar a progressão da patologia, bem como prevenir o desenvolvimento de doença grave⁵.

Uma das características desta doença é a possibilidade de resistência ou resposta reduzida ao tratamento. De facto, as interações farmacogenéticas podem afetar a resposta à terapêutica, reduzindo a eficácia de alguns tratamentos específicos, levando a fenótipos da doença de maior gravidade⁵.

Medicina de Precisão na Asma

As classes farmacológicas mais utilizadas no tratamento da asma são os beta-agonistas, tanto de curta como de longa ação, os corticóides inalados ou sistémicos e os moduladores da via dos leucotrienos. É uma terapêutica sintomática prescrita numa abordagem “passo-a-passo”, baseada em parâmetros e episódios clínicos, como na frequência de episódios de asma¹⁴. Estas terapêuticas são eficazes na maioria dos doentes, mas não em todos, existindo um subgrupo de doentes com pouco controlo da doença, sintomas persistentes e múltiplas exacerbações, mesmo aderindo à terapêutica instituída. Há, por isso, uma necessidade de terapêuticas alternativas para estes doentes que não respondem à medicação e é preciso dirigir os fármacos já existentes para aqueles que mais provavelmente irão beneficiar deles⁹.

Assim, a genética e a genómica, incluindo estudos nas áreas da suscetibilidade, gravidade e resposta ao tratamento da asma, são componentes chave da medicina de precisão aplicada a esta patologia. O uso de uma abordagem multigenética, de forma a desenvolver perfis ou *scores* genéticos para a suscetibilidade à doença, integrada com subfenótipos clínicos, permitirá um diagnóstico mais rápido e a possibilidade de uma terapêutica mais dirigida e mais eficaz⁵.

Novos tratamentos para a Asma

Os estudos realizados realçam a importância de diversas vias inflamatórias envolvidas na génese das manifestações clínicas da asma. Uma variedade de fármacos foi, ou está a ser, desenvolvida para atuar nestas vias inflamatórias com a esperança de encontrar terapêuticas mais específicas sem os efeitos adversos dos corticóides. A natureza altamente específica dos anticorpos monoclonais está a ser utilizada para pesquisar novas terapias para a asma dirigidas a citocinas e recetores específicos (IgE, IL-4/-13, IL-5, IL-9 e TNF- α). No entanto, muitos destes fármacos são dirigidos a uma única via inflamatória, pelo que não é surpreendente a sua reduzida eficácia numa síndrome complexa como é o caso da asma². Na tabela 2 encontra-se um resumo destes novos tratamentos para a asma.

Alvo	Nome	Estágio de estudo	Comentários
IgE	Omalizumab	Em uso clínico	Eficaz em 1/3 da asma severa não controlada
IL-13	Anrukinzumab	Estudo acabou	Ineficaz em estudos clínicos alargados
IL-4/IL-13	Pitrakinra	Vários estudos de fase II completos	Eficaz no subgrupo de doentes com asma eosinofílica severa
IL-5	Mepolizumab, reslizumab, benralizumab	Vários estudos de fase II; em estudos de fase III	Mepolizumab eficaz em raros casos de asma resistente a CI
IL-9	MEDI-528	Estudo fase IIb completo	Testado em asma atópica e grave mal controlada; não publicado
TNF-α	Etanercept	Estudo acabou	Ineficaz em asma moderada a grave; incerteza na segurança

Tabela 2 Resumo dos novos tratamentos dirigidos para a asma².

Beta-Agonistas

Os beta-agonistas, tanto de curta como de longa ação, são os fármacos mais largamente utilizados no tratamento da broncoconstrição e no alívio sintomático a longo prazo. Estes induzem broncodilatação através da estimulação do recetor adrenérgico beta-2 (ADRB2) nas células musculares lisas brônquicas. Estudos farmacogenéticos têm-se focado em variações nas regiões codificadoras do gene deste recetor, para testar

uma associação com a resposta broncodilatadora a curto prazo e para identificar um subgrupo de doentes cujos sintomas pioram durante o tratamento sintomático.

No entanto, estudos comprovaram que o genótipo do ADRB2 não tem influência na proteção brônquica nem nos resultados dos doentes tratados com beta-agonistas e corticosteróides inalados, mostrando assim evidência de que doentes com asma moderada a grave tratados com esta associação, como recomendado, mostram até um efeito sinérgico desta abordagem, onde os corticosteróides conseguem inibir qualquer *downregulation* que possa haver ao nível do recetor.

Assim, e como os beta-agonistas apresentam poucos efeitos adversos, são necessários estudos genéticos mais extensivos na via do ADRB2, bem como a pesquisa de variantes genéticas raras para ajudar na identificação de doentes em risco para efeitos adversos raros^{2,5,14}.

Corticosteróides

Esta classe de anti-inflamatórios é atualmente a mais utilizada no tratamento da asma persistente, havendo evidência de que melhoram o controlo da asma e reduzem o número de exacerbações.

Foram identificados vários genes na via dos corticosteróides provavelmente responsáveis pela resistência a esta classe de fármacos, como variações no gene STIP1, no gene do CRHR1 ou a influência de citocromos hepáticos no metabolismo destes fármacos. No entanto, são necessários mais estudos para comprovar a sua influência e de que forma a genotipagem destes doentes pode vir a ser clinicamente relevante^{2,5,14}.

Modificadores dos Leucotrienos

Os modificadores dos leucotrienos são usados principalmente como tratamento adjuvante em doentes com asma grave. Existem duas classes de fármacos disponíveis: os inibidores da 5-lipoxigenase (codificada pelo gene ALOX5) e os inibidores dos recetores dos leucotrienos. Nesta classe de fármacos, o estudo de várias variantes genéticas demonstrou também uma reduzida resposta ao tratamento, por exemplo uma variação no promotor do ALOX5, que leva a uma redução da atividade da enzima e a uma menor resposta ao tratamento^{5,14}.

Discussão

A medicina de precisão baseia-se em características individuais, que juntamente com perfis genéticos e biomarcadores preditivos nos permitirão praticar uma medicina personalizada com uma boa relação custo-efetividade, possibilitando uma prevenção mais eficaz das doenças e um tratamento das mesmas mais dirigido e, consequentemente, também mais eficaz e com menos efeitos adversos. Também na oncologia, a personalização do tratamento médico está a tornar-se cada vez mais importante. Esta personalização começa com estratégias para prevenir o desenvolvimento da doença e estende-se ao tratamento individualizado e a estratégias para reduzir a progressão da doença⁵.

A fibrose quística é uma doença complexa e bem reconhecida em que, embora os princípios subjacentes aos defeitos genéticos e funcionais da CFTR estejam já identificados, dois indivíduos com o mesmo genótipo podem apresentar diferentes histórias naturais da doença. A razão para isto acontecer é sem dúvida multifatorial, incluindo fatores ambientais, microbiológicos e socioeconómicos, mas também a adesão à terapêutica e a existência de genes modificadores. Esta heterogeneidade apresenta um desafio no desenvolvimento e implementação de novos tratamentos e pode explicar as diferentes respostas ao mesmo tratamento observadas em doentes com o mesmo genótipo⁸.

A introdução do ivacaftor no tratamento da Fibrose Quística, apesar de ser indicado num número restrito de doentes (cerca de apenas 10%), trouxe um grande otimismo aos médicos e, principalmente, aos doentes, demonstrando que o tratamento desta patologia, recorrendo a pequenas moléculas que corrigem o defeito básico da CFTR, é possível. Contudo, o reconhecimento da ineficácia da terapêutica com este fármaco isoladamente em doentes com a mutação F508del levou à descoberta da necessidade da associação de pelo menos dois corretores com diferentes mecanismos de ação, associados a um potenciador, para que haja um resgate e uma função mais eficientes da proteína alterada em doentes com mutações da classe II, para que estas possam ser também resgatadas e exercer a sua função na superfície celular¹³.

Entrámos numa nova era da medicina de precisão na fibrose quística. Estes novos tratamentos, mais dirigidos, oferecem um grande potencial para dirigir a terapêutica aos defeitos subjacentes a mutações específicas da CFTR e alterar a progressão natural da doença. Contudo, existem grandes desafios ainda por ultrapassar,

como demonstrar os benefícios a longo prazo dos fármacos já desenvolvidos, desenvolver novos tratamentos que atuem nas classes de mutações mais comuns e estabelecer modelos de desenvolvimento e distribuição dos fármacos mais sustentáveis⁸.

A asma é uma síndrome com múltiplas formas de expressão clínica havendo, consequentemente, diversas variações individuais no que diz respeito à suscetibilidade, progressão e resposta ao tratamento desta doença. Os testes espirométricos são incapazes de diferenciar os diferentes subtipos de asma, mas estão a ser estudados diversos biomarcadores (como interleucinas) que poderão vir a permitir diagnosticar rapidamente, de forma mais específica e não invasiva, os diversos subtipos de asma. No entanto, estes pouco provavelmente oferecerão uma verdadeira medicina personalizada, prometendo, ainda assim, um tratamento da asma mais personalizado².

As novas técnicas de estudo das doenças, que foram evoluindo desde estudos de um gene até ao estudo do genoma e às diferentes interações que este tem com o meio ambiente e a sua influência na resposta à terapêutica, permitem ter uma visão não só da fisiopatologia da asma, mas também de potenciais novos alvos terapêuticos e informação sobre a resposta dos doentes ao tratamento médico¹⁴. Muitos dos novos compostos em desenvolvimento para o tratamento da asma são dirigidos a mediadores ou vias específicas e é pouco provável que estas abordagens apresentem utilidade em todos os doentes⁹, pois a natureza heterogênea da doença implica que tais terapêuticas apenas sejam eficazes em subgrupos de indivíduos asmáticos².

Os tratamentos atualmente disponíveis, como os corticosteróides, não são eficazes em todos os asmáticos e têm efeitos adversos consideráveis². Um melhor entendimento da farmacogenética dos fármacos atualmente utilizados no tratamento da asma tem o potencial de maximizar os resultados clínicos, bem como de minimizar os efeitos adversos, levando a um melhor controlo da doença⁹.

Conclusão

O benefício teórico da medicina de precisão nas doenças respiratórias é praticamente inquestionável. No entanto, apesar da crescente evidência de sucesso nesta área, o desenvolvimento de terapêuticas personalizadas continua a ser um grande desafio⁷. Uma das maiores barreiras para o desenvolvimento da medicina de precisão no âmbito das doenças respiratórias é o hábito clínico de agrupar os doentes com um largo espectro de características clínicas nas mesmas entidades clínicas. Ao redefinir as doenças pneumológicas baseadas nos mecanismos moleculares subjacentes que provocam a doença, estaremos melhor preparados para, com precisão, visar novas intervenções específicas a doentes individualizados⁴.

Na última década, têm havido avanços significativos no entendimento dos mecanismos de disfunção da CFTR na fibrose quística e em como corrigi-los¹². Com o desenvolvimento de tratamentos dirigidos a alterações provocadas por mutações específicas, os próximos anos poderão revolucionar a forma como olhamos para a doença, estando em linha com esta nova tendência na medicina, a medicina de precisão, prenunciando uma nova era onde as escolhas terapêuticas são feitas com base na informação genética do indivíduo. A capacidade de reverter defeitos básicos na fibrose quística usando a abordagem da medicina personalizada baseada na genética de cada indivíduo poderá, no futuro, servir de modelo para outras doenças crónicas^{11,12}.

A natureza heterogénea da asma torna difícil que uma terapia dirigida mostre resultados favoráveis numa população não selecionada de doentes. É também possível que a alta eficácia dos corticosteróides no controlo sintomático da doença tenha desacelerado a pesquisa de tratamentos alternativos, visto que estabeleceram um ponto de comparação bastante elevado. Para além disso, o nosso conhecimento farmacogenético dos fármacos utilizados no tratamento da asma é limitado, sendo necessário definir melhor as bases genéticas dos respondedores ou dos doentes mais suscetíveis a efeitos adversos da terapêutica em estudos mais alargados. Testes genéticos poderão permitir-nos definir a suscetibilidade do doente vir a apresentar a doença e, quando esta se desenvolve, indicar a gravidade e o risco de progressão da mesma. Para além disso, têm o potencial de ajudar o médico a dirigir melhor a terapêutica ao doente, sendo um passo importante em direção à medicina de precisão na asma, conduzindo a um melhor controlo da doença, evitando efeitos adversos indesejados e reduzindo o número de exacerbações e de hospitalizações^{2,5,9}.

No fundo, a verdadeira progressão da medicina de precisão vai acontecer quando estas novas abordagens diagnósticas e terapêuticas, que sejam clinicamente benéficas, forem incorporadas na prática clínica¹⁵. Isto vai requerer a criação, estandardização, armazenamento, análise e partilha da informação genética e dados de saúde dos doentes, pelo que acarretará potenciais desafios éticos, que devem e estão já a ser desenvolvidos por algumas instituições³. Assim sendo, acredita-se que a medicina de precisão tem o grande potencial de vir a revolucionar os cuidados de saúde como se conhecem.

Agradecimentos

Gostaria de agradecer à minha orientadora desta tese de mestrado, a Dr.^a Pilar Azevedo, por me ter acompanhado durante todo o tempo de elaboração do trabalho, frenando a ansiedade inicial, revertendo a desmotivação intermédia e acompanhando o ímpeto final do seu aluno.

Um grande obrigado aos meus pais por me proporcionarem a frequência no curso de Medicina e por, tão pacientemente, tolerarem e me ajudarem a ultrapassar todos os altos e baixos que um aluno deste curso, invariavelmente, enfrenta diariamente.

Aos meus colegas e amigos que conheci nestes seis anos de curso, agradeço a constante presença nos bons e maus momentos, nas folias e nas horas de estudo, nas gargalhadas e nos tormentos pré-exames.

Referências Bibliográficas

1. Elborn JS. Personalised medicine for cystic fibrosis: Treating the basic defect. *Eur Respir Rev.* 2013;22(127):3-5. doi:10.1183/09059180.00008112.
2. Wadsworth SJ, Sandford AJ. Personalised medicine and asthma diagnostics/management. *Curr Allergy Asthma Rep.* 2013;13(1):118-129. doi:10.1007/s11882-012-0325-9.
3. Zheng Y, Qing T, Song Y, et al. Standardization efforts enabling next-generation sequencing and microarray based biomarkers for precision medicine. *Biomark Med.* 2015. doi:10.2217/bmm.15.99.
4. Barack P. Targeting 'types': Precision Medicine in Pulmonary Disease. 2015;191:1093-1094.
5. Meyers DA, Bleecker ER, Holloway JW, Holgate ST. Asthma genetics and personalised medicine. *Lancet Respir Med.* 2014;2(5):405-415. doi:10.1016/S2213-2600(14)70012-8.
6. Quintana-Gallego E, Delgado-Pecellín I, Calero Acuña C. CFTR Protein Repair Therapy in Cystic Fibrosis. *Arch Broncopneumol.* 2013;50:146-150.
7. Elborn JS. The impact of personalised therapies on respiratory medicine. *Eur Respir Rev.* 2013;22(127):72-74. doi:10.1183/09059180.00008212.
8. Brodlie M, Haq IJ, Roberts K, Elborn JS. Targeted therapies to improve CFTR function in cystic fibrosis. *Genome Med.* 2015;7(1):101. doi:10.1186/s13073-015-0223-6.
9. Portelli M, Sayers I. Genetic basis for personalized medicine in asthma. *Expert Rev Respir Med.* 2012;6(2):223-236. doi:10.1586/ers.12.9.
10. Awatade NT, Uliyakina I, Farinha CM, et al. Measurements of Functional Responses in Human Primary Lung Cells as a Basis for Personalized Therapy for Cystic Fibrosis. *EBioMedicine.* 2015;2(2):147-153. doi:10.1016/j.ebiom.2014.12.005.
11. Clancy JP, Jain M. Personalized medicine in cystic fibrosis: Dawning of a new era. *Am J Respir Crit Care Med.* 2012;186(7):593-597. doi:10.1164/rccm.201204-0785PP.
12. Guglani L. Changing the Paradigm ??? Treating the Basic Defect in Cystic Fibrosis. *Indian J Pediatr.* 2015;82(8):727-736. doi:10.1007/s12098-015-1786-3.

13. Bosch B, de Boeck K. Searching for a cure for cystic fibrosis. A 25-year quest in a nutshell. *Eur J Pediatr*. 2015. doi:10.1007/s00431-015-2664-8.
14. Davis JS, Weiss ST, Tantisira KG. Asthma Pharmacogenomics: 2015 Update. *Curr Allergy Asthma Rep*. 2015;15(7). doi:10.1007/s11882-015-0544-y.
15. Hamburg MA, Collins FS. The path to personalised medicine. *N Engl J Med*. 2010;363(4):1-3. doi:10.1056/NEJMp1002530.